# Über die freien Fettsäuren im Serum von Diabetikern und Fettsüchtigen

Leonore Pelikan

1962

AUS DER
MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

# Uber die freien Fettsäuren im Serum von Diabetikern und Fettsüchtigen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Leonore Pelikan
aus Leipzig

München 1962

A. Schubert, München 5, Cornelliusstr. 21 · Telefon 221777

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

| | |
|---|---|
| Berichterstatter: | Professor Dr. Zöllner |
| Mitberichterstatter: | Professor Dr. Seitz |
| Dekan: | Professor Dr. Seitz |

Tag der mündlichen Prüfung: 26.6.1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Aufgrund von Untersuchungen verschiedener Autoren (2,6,9,12,15 u.a.) wurde in den letzten Jahren die Bedeutung der freien Fettsäuren des Serums (FFS) für den Stoffwechsel erkannt. DOLE (6,7,8) untersuchte das Verhalten der FFS, die auch als unveresterte Fettsäuren bezeichnet werden, unter verschiedenen Bedingungen. Als besonders wichtiger Punkt ergab sich dabei, dass der Gehalt des Serums an FFS in der Hunger- oder diabetischen Acidose erhöht ist. Im Hinblick auf eine mögliche Erhöhung der FFS bei fettsüchtigen Patienten gehen die Meinungen auseinander (2,6,12,15).

Da die bisherigen Untersuchungen stets nur bei relativ wenigen Patienten zur Durchführung gelangten und überdies, wie erwähnt, zum Teil zu divergierenden Resultaten führten, sollte es die Aufgabe der vorliegenden Arbeit sein, an einer grösseren Zahl von Diabetikern, Fettsüchtigen und Normalpersonen ähnliche Untersuchungen anzustellen und dabei einige neue Gesichtspunkte zu berücksichtigen.

1.) Es sollte festgestellt werden, ob bei Diabetikern eine bestimmte Relation zwischen Nüchternblutzucker und FFS vorhanden ist. Dabei sollte berücksichtigt werden, wie stark eine vorhandene Ketose dieses Verhalten beeinflusst.

2.) Anhand des Körpergewichts der untersuchten Diabetiker sollte festgestellt werden, ob ein Übergewicht die bei Diabetikern häufige FFS-Erhöhung noch zu verstärken vermag und ob dieser Faktor eine ähnliche Bedeutung

für den FFS-Anstieg besitzen kann wie die Ketose. Die Klärung dieser Frage scheint deswegen wichtig zu sein, weil BIERMAN und Mitarbeiter (2) vorgeschlagen haben, FFS-Bestimmungen bei Diabetikern ergänzend zur Blutzuckeruntersuchung für die Stoffwechselkontrolle einzuführen. Gegen diesen Vorschlag war theoretisch einzuwenden, dass möglicherweise das Fehlen der Ketoseneigung gerade bei den adipösen Diabetikern durch die FFS-Erhöhung infolge des Übergewichts mehr oder weniger ausgeglichen werden könnte. Damit wären aber die Ergebnisse der FFS-Bestimmungen bei Diabetikern recht vieldeutig.

3.) Es sollte untersucht werden, ob eine Beziehung zwischen dem Verhalten der FFS und dem Serumcholesterin bei Diabetikern besteht.

4.) Das Verhalten der FFS sollte auch im Hinblick auf die jeweilige Therapieform untersucht werden.

5.) Schliesslich sollte zu der erwähnten Streitfrage, ob übergewichtige nichtdiabetische Personen einen höheren FFS-Nüchternwert aufweisen als nichtdiabetische normalgewichtige Personen, Stellung genommen werden.

## Methodik

Die Untersuchungen wurden an 319 Patienten der Diabetikerambulanz der Medizinischen Universitäts-Poliklinik München sowie an 66 adipösen oder normalgewichtigen stoffwechselgesunden Versuchspersonen durchgeführt.

Alle Versuchspersonen sollten morgens keine Nahrung zu sich nehmen und - soweit sie als Diabetiker mit Medikamenten behandelt wurden - auch auf die Insulininjektion oder Tablettengabe verzichten. Jeder Patient wurde ausdrücklich am Versuchstag nochmals befragt, ob er diese Bedingungen eingehalten habe.
Die Blutentnahmen aus der Vene(für die Bestimmungen von FFS und Cholesterin) erfolgte in unmittelbarem Anschluss an die Blutabnahme für die Bestimmung des Nüchternblutzuckers (9,30 Uhr). Für die Blutzuckerbestimmungen wurde Kapillarblut verwendet.
Die Kontrollen des Körpergewichts wurden entweder am gleichen Tage oder einige Tage vor oder nach dem Versuchstag vorgenommen.

Die Bestimmungen der FFS wurden in Anlehnung an die Methode von DOLE (6) durchgeführt.

Die Bestimmung der FFS im Serum

In einen 25 ccm Messzylinder gibt man 5 ccm eines Gemischs aus 40 Teilen Isopropylalkohol, 10 Teilen n-Heptan und 1 Teil n $H_2SO_4$. Es wird kräftig mit 1 ccm Serum geschüttelt und 10 min. stehen gelassen. Dann schüttelt man wieder nach Hinzugabe von 3 ccm Heptan und 2 ccm Aqua bidest. gut durch und lässt dieses Gemisch so lange stehen, bis zwei Phasen erscheinen. Die obere Schicht entspricht mengenmässig dem hinzugefügten Heptan. Von dieser werden nun 3 ccm abpipettiert und in einem Zentrifugenspitzglas mit 1 ccm 0,01%iger Thymolblaulösung (in 90%igem Alkohol) versetzt. (Die Thymolblaulösung wird täglich frisch zubereitet durch Mischung einer 0,1%igen wässrigen Lösung mit 9 Teilen 100%igem Äthanol). Dann wird mit 0,02 n NaOH titriert bis zum Farbumschlag von gelb auf gelbgrün. Hierbei wird in die Lösung Stickstoff, der mittels einer ausgezogenen Pipette bis auf den Grund des Spitzglases geleitet wird, eingeblasen. Der Farbumschlag wird nach kurzem Unterbrechen des Gasstroms erkenntlich.
Diese Bestimmungen wie auch die Blindwertbestimmungen werden doppelt durchgeführt.

Berechnung:
1. Gesamtphase (Menge der oberen Schicht), von der man 3 ccm abpipettiert hat = G
2. Menge der FFS in 3 ccm der Gesamtphase = M3 (Titrierwert in 3 ccm)
3. Menge der FFS in Gesamtphase = MG

$$M3 : 3 \text{ ccm} = MG : G$$

$$\frac{M3 \cdot G}{3} = MG$$

Der gefundene Blindwert wird von MG abgezogen. Dieses Ergebnis ( = Y) wird mit 1000 (zur Umrechnung von µval auf mval) multipliziert und durch 5o dividiert (0,02 n NaOH = $\frac{n}{50}$ NaOH).

$$\frac{Y \cdot 1000}{50} = \text{FFS in mval/l}$$

Cholesterin-Bestimmung nach ZAK ( 21 )

In einen 1o ccm Messkolben mit Normalschliff gibt man etwa 5 ccm eines Aceton-Alkoholgemisches (absoluten Alkohol und Aceton 1:1). Dazu wird 0,2 ccm Serum pipettiert und mit Aceton-Alkohol bis zur Marke unter kräftigem Schütteln aufgefüllt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert. Verdunstung wird vermieden, wenn man den Trichter mit einem Uhrglas abdeckt.
Gesamtcholesterin:
2,5 ccm des Filtrates (0,05 ccm Serum) werden in ein Reagensglas pipettiert und im Wasserbad eingedampft. Ein Blindversuch läuft parallel. Zu dem Eindampfrückstand werden 6 ccm Eisenchlorid-Reaktionslösung (einer Eisenchloridstammlösung, in der 7oo mg $FeCl_3 \cdot 6 H_2O$ in Eisessig in einem loo ccm Messkolben pro Analyse gelöst sind, wird 1:10 mit Eisessig verdünnt) gegeben. Der Eindampfrückstand wird völlig gelöst. Als Standardwert nimmt man 6 ccm einer Verdünnung der Cholesterin-Standardlösung (83,3 mg trockenes Cholesterin p.A. sind in einem loo ccm Messkolben in Eisessig gelöst) mit der Eisenchlorid - Reaktionslösung 1:5o (=0,1mg Cholesterin). Alle Lösungen unterschichtet man vorsichtig mit je 4 ccm $H_2SO_4$, rührt mit einem Glasstab gut durch und lässt 15 Min. im Dunkeln auf Zimmertemperatur abkühlen und liest gegen den Blindwert am Eppendorf mit Filter 546 in 1o mm Küvetten ab.

Berechnung:

$$\frac{\text{Extinktion d. untersuchten Serums} \cdot 200}{\text{Extinktion v. 0,1 mg Cholesterin-Standardlösung}}$$

= mg% Gesamtcholesterin

Bestimmung der Glucose im Blut nach HAGEDORN-JENSEN (10 )

Zur Entweiweissung werden unmittelbar vor Gebrauch jeweils 1 ccm n/10 NaOH und 5 ccm einer 0,45%igen Zinksulfat - Gebrauchslösung in Reagenzgläser pipettiert. Dann fügt man mittels Blutzuckerpipette jedem Versuchsröhrchen 0,1 ccm Blut zu, schüttelt und kocht den Inhalt sofort 3 Minuten im siedenden Wasserbad. Nach dem Abkühlen wird durch einen kleinen angefeuchteten Wattebausch in niedrige, weite Reagenzgläser filtriert, die auf einem in den Kochtopf passenden Metallgestell stehen. Nach der Filtration wird 2 - 3 mal mit je 3 ccm Aqua dest. nachgewaschen. Das klare Filtrierwaschwasser wird nun mit genau abgemessenen 2 ccm Ferricyanidlösung versetzt und die Gläschen im Gestell 15 Min. in ein siedendes Wasserbad gestellt. Nach rascher Abkühlung werden 2 ccm Kaliumjodid-Zinksulfat-Kochsalz-Gebrauchsmischung, 2 ccm Essigsäurelösung und 2 Tropfen Stärke zugefügt. Anschliessend erfolgt Titration mit n/200 Natriumthiosulfatlösung bis zum Verschwinden der Blaufärbung.

Berechnung:

1. Die für jedes Versuchsröhrchen verbrauchte Thiosulfatmenge mit dem für die Thiosulfatlösung ermittelten Faktor multipliziert, ergibt den korrigierten Thiosulfatverbrauch.
2. Aus dem korrigierten Thiosulfatverbrauch wird tabellarisch der zugehörige Zuckergehalt in mg% abgelesen.
3. Anschliessend wird der Blindwert in Abzug gebracht.

Die Tatsache, dass mit der in der Klinik gebräuchlichen Methode die "Gesamtreduktion" bestimmt wird, d.h. ein Wert der etwa um 2o - 25 mg% höher ist, als der der "wahren" Glukose, kann den Wert dieser Untersuchungen nicht beeinträchtigen.

## Ergebnisse

Die Ergebnisse der Untersuchungen werden in Form von Tabellen und Abbildungen wiedergegeben.

Abb. 1

Abb. 1 zeigt die Relation zwischen Nüchternblutzuckerwert und Konzentration der FFS bei 319 Diabetikern.

Abb. 2

In Abb. 2 wurden die gefundenen Werte in Form einer Kurve dargestellt. Die Kurven rechts und links vom Mittelwert geben das arithmetische Mittel der einzelnen Abweichungen wieder.
Als statistisch gesicherter Unterschied wurde angesehen, wenn das Ergebnis dieser Berechnung bei Vergleich zweier Werte grösser als 2,0 war (3),

$$\frac{m_1 - m_2}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}} \geq 2$$

Die Streuung ergibt sich aus folgender Formel: (3)

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum w^2}{n} - m^2}$$

I. Die Nüchternblutzuckerwerte der Diabetiker mit FFS kleiner als 0,90 mval/l werden den Werten bei Diabetikern mit FFS über 1,50 mval/l gegenübergestellt:

$$\frac{269 - 158}{\sqrt{\frac{4371}{8} + \frac{2267}{237}}} = 4,8$$

II. Hier werden die Nüchternblutzucker der Diabetiker mit FFS-Werten unter 0,90 mval/l mit Diabetikern mit Werten über 1,30 mval/l verglichen:

$$\frac{248 - 158}{\sqrt{\frac{6602}{17} + \frac{2207}{237}}} = 4,7$$

Abb. 1

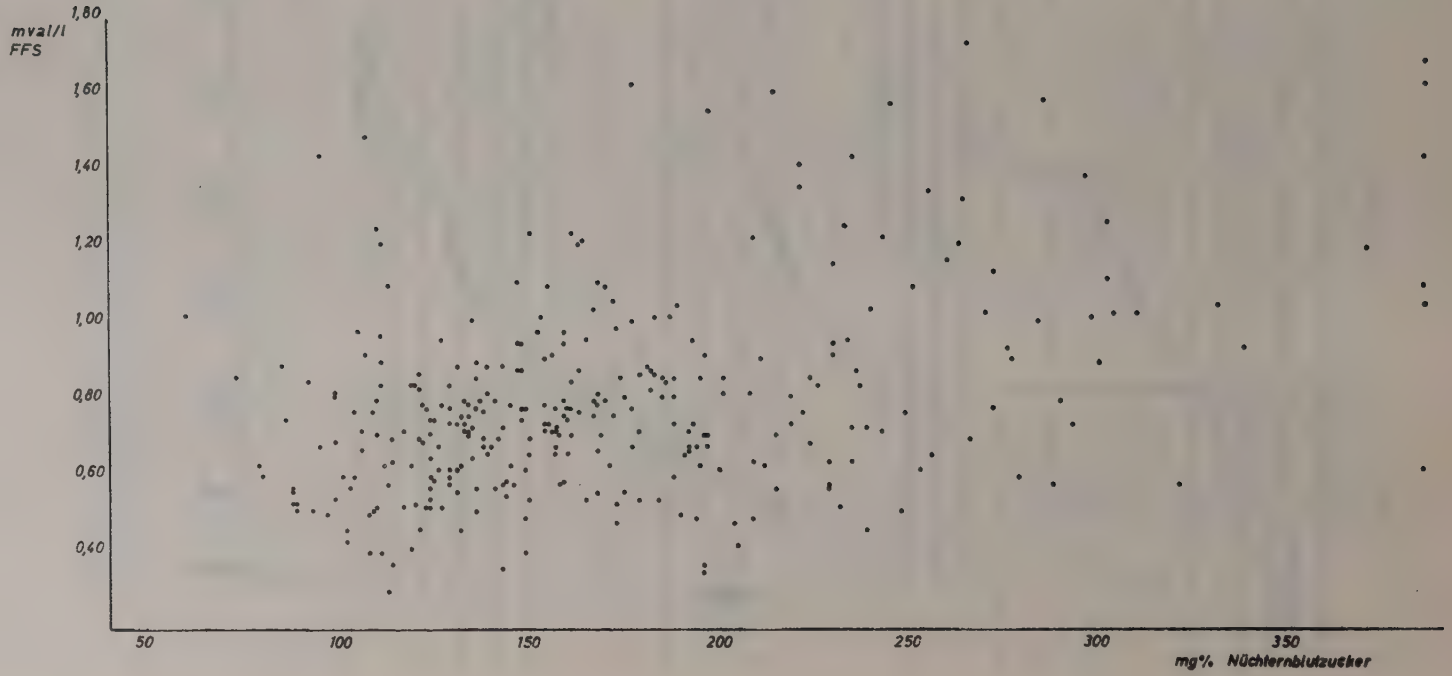

mval/l
FFS
1,80
1,60
1,40
1,20
1,00
0,80
0,60
0,40
50
100
150
200
250
300
350
mg% Nüchternblutzucker

Abb. 2

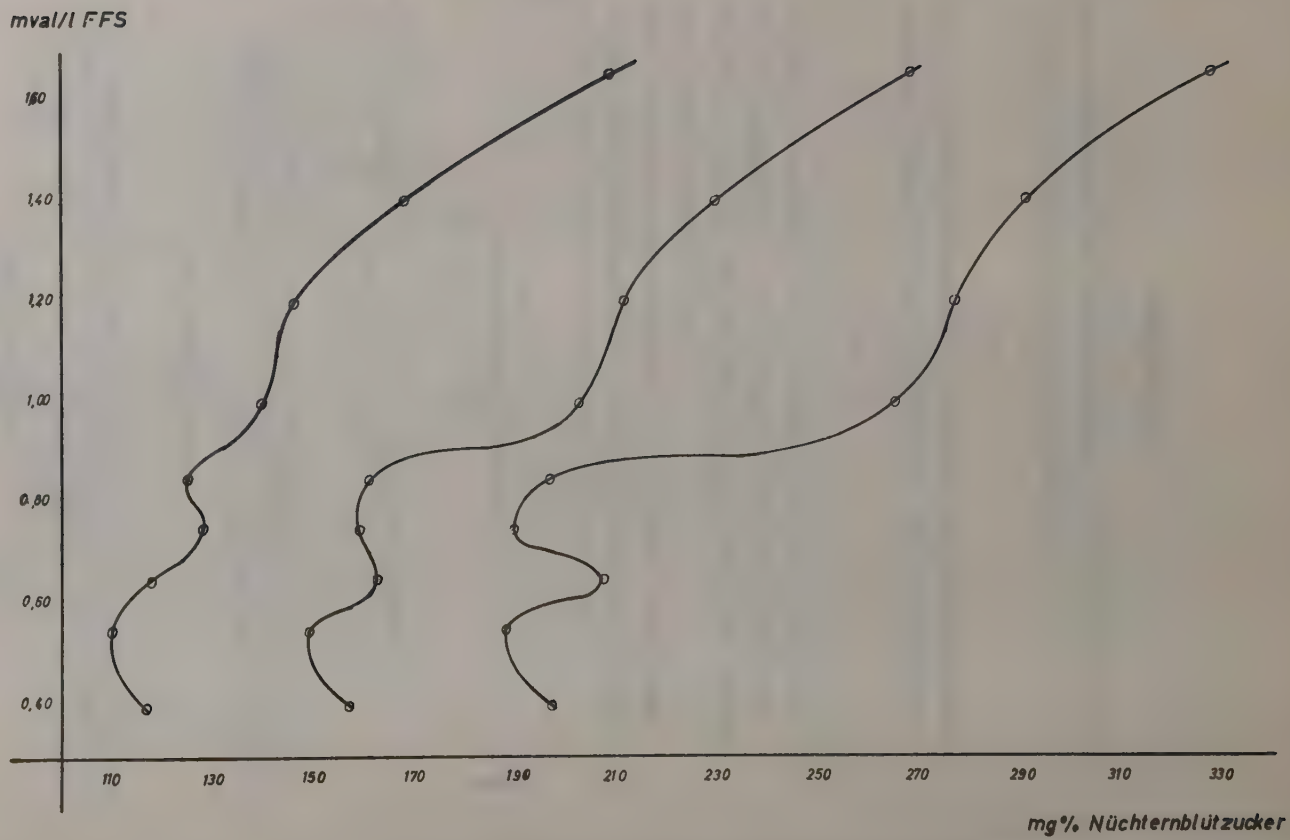

mval/l FFS
1,60
1,40
1,20
1,00
0,80
0,60
0,40
110
130
150
170
190
210
230
250
270
290
310
330
mg% Nüchternblutzucker

Tabelle 1

| Nüchtern-blutzucker-werte in mg% | 60-120 | 121-150 | 151-200 | 201-250 | 251 u.m. | Gesamtzahl d. Patienten |
|---|---|---|---|---|---|---|
| FFS über 1,00 mval/l | 6 (0) | 5 (0) | 15 (1) | 10 (1) | 23 (11) | 57 |
| FFS unter 1,00 mval/l | 54 (0) | 81 (0) | 80 (0) | 33 (0) | 14 (1) | 262 |
| insgesamt | 60 | 84 | 95 | 43 | 37 | 319 |
| FFS über 1,00 mval/l in Prozenten d.Gesamten | 10% | 5,6% | 15,9% | 23,3% | 62,2% | |

In Tab. 1 wurden die Ergebnisse der Blutzuckerwerte in Gruppen zusammengefasst und den freien Fettsäuren über 1,00 mval/l bzw. unter 1,00 mval/l gegenübergestellt. Die Zahl in Klammer bedeutet die Anzahl der Ketotiker in dieser Gruppe.

Tabelle 2

| Nüchtern-blutzucker-werte in mg% | 60-120 | 121-150 | 151-200 | 201-250 | 251 u.m. | Gesamtzahl d.Patienten |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ketotisch | 0 | 0 | 1 (1) | 1 (1) | 12 (11) | 14 |
| gelegentl. ketotisch | 3 | 3 | 6 (2) | 7 (2) | 12 (5) | 31 |
| Ketotiker insgesamt | 3 | 3 | 7 | 8 | 24 | |
| nicht ketotisch | 57 (6) | 81 (3) | 88 (12) | 35 (7) | 13 (7) | 274 |
| insgesamt | 60 | 84 | 95 | 43 | 37 | 319 |

Tab. 2 zeigt die gleiche Einteilung der Blutzuckergruppen wie in Tab. 1. Hier wurden die Diabetiker, die zumeist oder gelegentlich zur Ketose neigten, zusammengefasst. In Klammern die Anzahl der Patienten,

die FFS-werte über 1,00 mval/l aufweisen.

Das Verhältnis von Ketotikern mit Nüchternblutzuckerwerten kleiner als 250 mg% zu Ketotikern mit Werten grösser als 250 mg% ist wie

21 : 24

bzw.:

100 : 114

Bei den Nichtketotikern

261 : 13

bzw.:

100 : 5

d.h. in unserem Material kommen auf 100 Ketotiker mit Nüchternblutzucker unter 250 mg% 114 mit Nüchternblutzucker über 250 mg%, während bei der nichtketotischen Gruppe auf 100 Patienten mit Nüchternblutzucker unter 250 mg% nur 5 Patienten mit Nüchternblutzucker über 250 mg% kommen.

Abb. 3

Abb. 3 bezieht sich auf die Resultate der Tab. 1 und zeigt die Relation zwischen der Abweichung des Körpergewichts vom Sollgewicht und den freien Fettsäuren. Die Ermittlung der Sollgewichte erfolgte nach BROCA: Körperlänge (cm) - 100 = Sollgewicht (kg).

Abb. 4

In Abb. 4 wurden die Patienten ihrem Blutzuckerwert nach in fünf verschiedene Gruppen eingeteilt und dann in diesen einzelnen Gruppen die Relation zwischen der Abweichung des Körpergewichtes vom Sollgewicht und FFS aufgestellt. Die Kurven rechts und links von der Mittelwertskurve geben das arithmetische Mittel der Abweichungen der FFS vom Mittelwert an. Kurve 6 zeigt die oben angeführte Relation

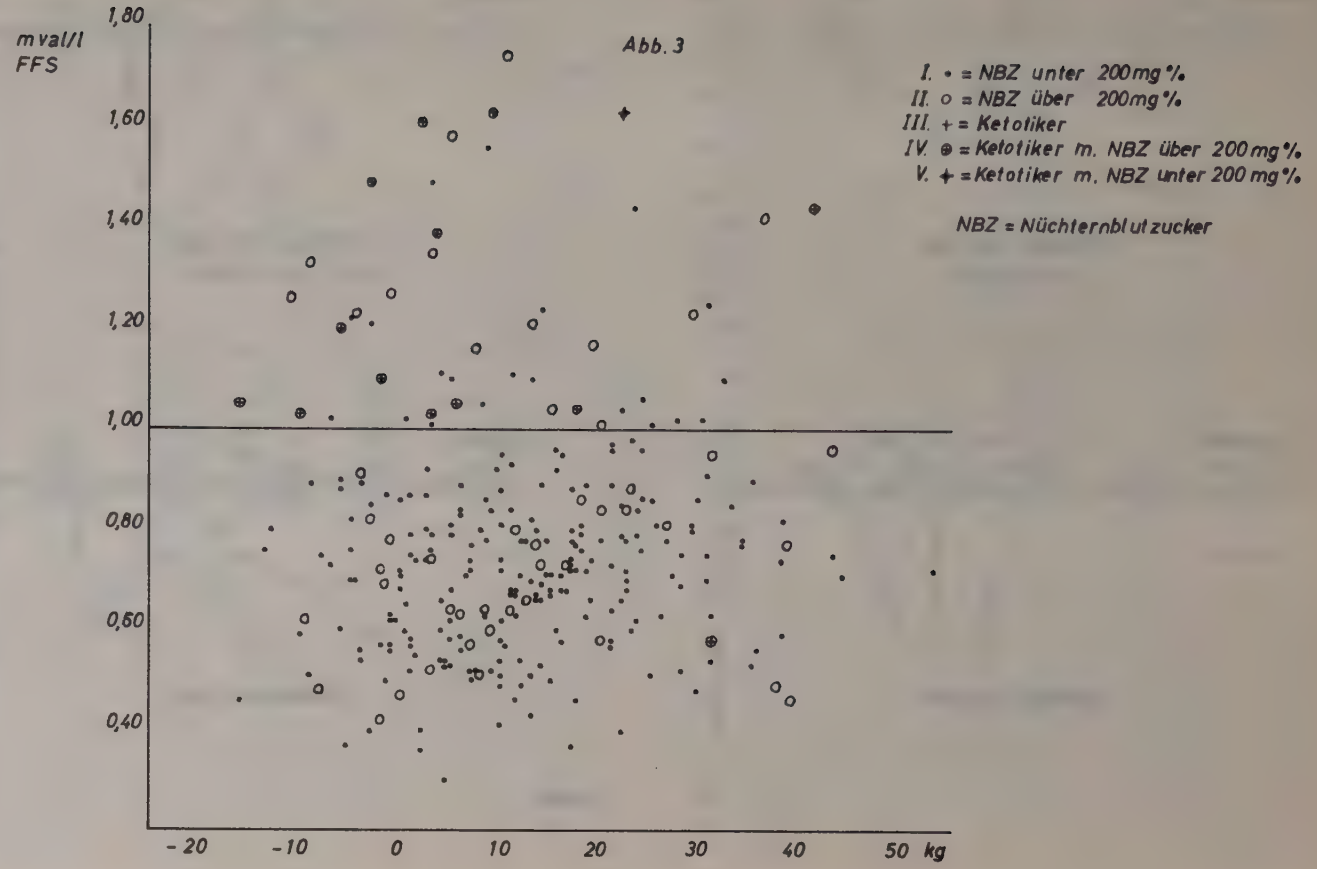


Abb. 3
mval/l FFS
1,80
1,60
1,40
1,20
1,00
0,80
0,60
0,40
- 20
-10
0
10
20
30
40
50 kg
I. • = NBZ unter 200mg%
II. o = NBZ über 200mg%
III. + = Ketotiker
IV. ⊕ = Ketotiker m. NBZ über 200mg%
V. ✦ = Ketotiker m. NBZ unter 200mg%
NBZ = Nüchternblutzucker

Abb. 4

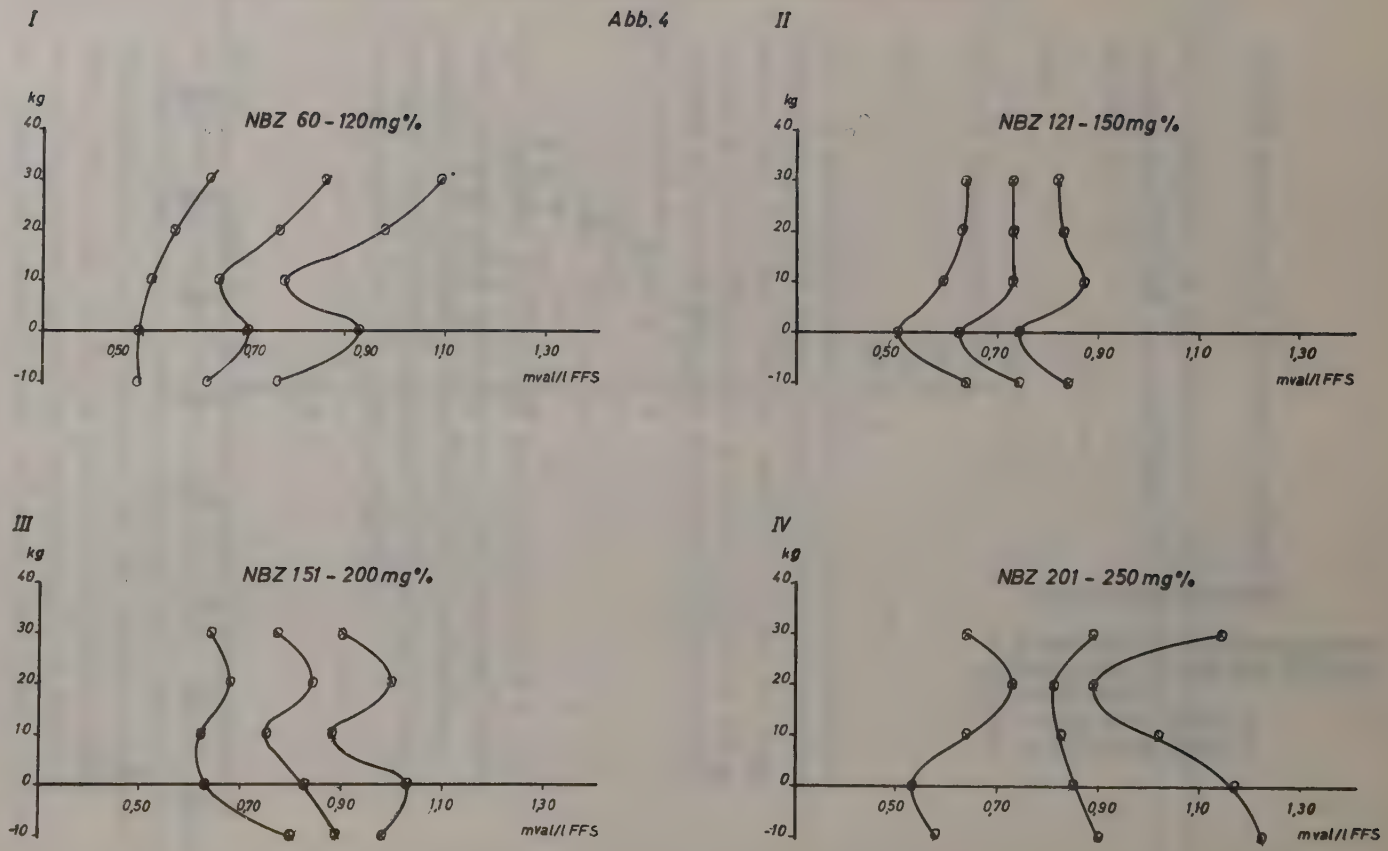
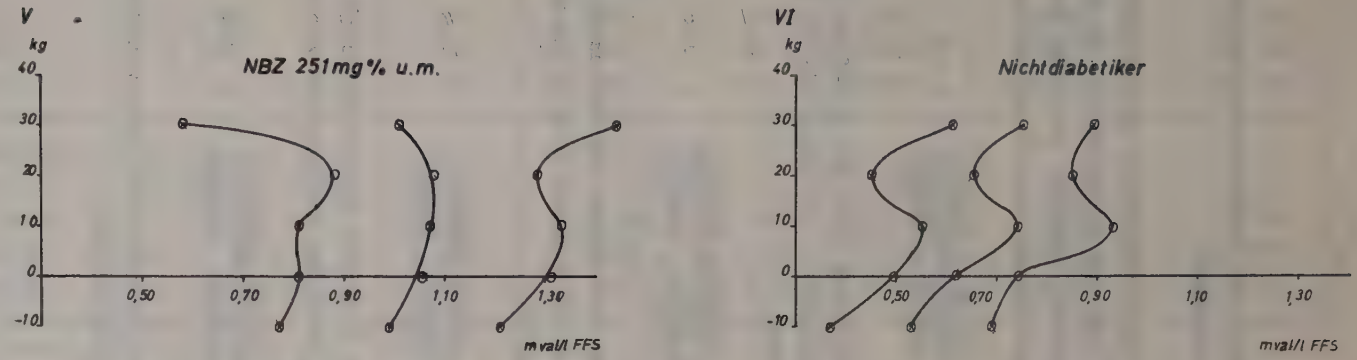

I
kg
NBZ 60 - 120 mg%
40
30
20
10
0
-10
0,50
0,70
0,90
1,10
1,30
mval/l FFS
II
kg
NBZ 121 - 150 mg%
40
30
20
10
0
-10
0,50
0,70
0,90
1,10
1,30
mval/l FFS
III
kg
NBZ 151 - 200 mg%
40
30
20
10
0
-10
0,50
0,70
0,90
1,10
1,30
mval/l FFS
IV
kg
NBZ 201 - 250 mg%
40
30
20
10
0
-10
0,50
0,70
0,90
1,10
1,30
mval/l FFS

Abb. 4


V
kg
NBZ 251mg% u.m.
40
30
20
10
0
-10
0,50
0,70
0,90
1,10
1,30
mval/l FFS
VI
kg
Nichtdiabetiker
40
30
20
10
0
-10
0,50
0,70
0,90
1,10
1,30
mval/l FFS

bei Nichtdiabetikern. Die statistische Signifikanz wurde in Kurve 1 und 6 errechnet.

I. In Kurve 1 sind Diabetiker mit Blutzuckerwerten zwischen 60 und 120 mg% dargestellt. Es wurden hier verglichen Patienten, die bis zu 15 kg über dem Sollgewicht liegen mit denen, die 25 kg und mehr aufweisen:

$$\frac{0{,}86 - 0{,}68}{\sqrt{\frac{0{,}0596}{8} + \frac{0{,}0326}{41}}} = 2$$

II. Bei dieser Berechnung sind die gleichen Diabetiker denen gegenübergestellt, die mehr als 16 kg über dem Sollgewicht liegen:

$$\frac{0{,}81 - 0{,}68}{\sqrt{\frac{0{,}0731}{18} + \frac{0{,}0326}{41}}} = 1{,}8$$

III. Nichtdiabetiker mit einem Gewicht unter dem Sollgewicht werden verglichen mit denen, die 30 kg und mehr über dem Sollgewicht wiegen:

$$\frac{0{,}75 - 0{,}58}{\sqrt{\frac{0{,}0229}{10} + \frac{0{,}0232}{14}}} = 2{,}8$$

IV. Hier werden die gleichen Nichtdiabetiker mit denen, die 25 kg und mehr über dem Sollgewicht wiegen, verglichen:

$$\frac{0{,}74 - 0{,}58}{\sqrt{\frac{0{,}0155}{17} + \frac{0{,}0232}{14}}} = 3{,}1$$

Die einzelnen Werte, die zur Berechnung erforderlich waren, sind in Tabelle 3 ersichtlich.

Tab. 3

Tabelle 3

| | Bereich | n | m | $\tau$ | $\sigma^2$ | $m^2$ | $\sum w^2$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Diabetiker | FFS (mval/l) | | Blutzucker (mg%) | | | | |
| I. | < 0,90 | 237 | 158 | 47 | 2207 | 24964 | 6 439 393 |
| II. | > 1,30 | 17 | 248 | 81 | 6602 | 61504 | 1 158 402 |
| III. | > 1,50 | 8 | 269 | 66 | 4371 | 72361 | 613 859 |
| Nichtdiab. | Abweichung v. Sollgewicht (kg) | | FFS (mval/l) | | | | |
| I. | < Broca | 14 | 0,58 | 0,15 | 0,0232 | 0,3364 | 5,0348 |
| II. | bis + 30 u.m. | 10 | 0,75 | 0,15 | 0,0229 | 0,5625 | 5,8540 |
| III. | bis + 25 u.m. | 17 | 0,74 | 0,12 | 0,0155 | 0,5476 | 9,5719 |
| Diabetiker | Blutzucker zw. 60 - 120 mg% Abweichung v. Sollgewicht (kg) | | | | | | |
| I. | Broca bis +15 | 41 | 0,68 | 0,18 | 0,0326 | 0,4624 | 20,2962 |
| II. | v.+5 bis +15 | 18 | 0,65 | 0,14 | 0,0188 | 0,4225 | 7,9428 |
| III. | +25 u.m. | 8 | 0,86 | 0,24 | 0,0596 | 0,7396 | 6,3936 |
| IV. | +16 u.m. | 18 | 0,81 | 0,27 | 0,0731 | 0,6561 | 13,1249 |

Abb. 5

In Abb. 5 wird die Relation zwischen Cholesterin und freien Fettsäuren wiedergegeben.

Tabelle 4

| | Diät | Sulf. Harnst. | Biguanide u. Sulf.Harnst. | Insulin | Biguanide u.Insulin | Biguanide | Gesamtz. d.Pat. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| FFS über 1 mval/l | 1 | 16 | 4 | 35 | 1 | - | 57 |
| FFS unter 1 mval/l | 45 | 84 | 37 | 93 | 2 | 1 | 262 |
| insgesamt | 46 | 100 | 41 | 128 | 3 | 1 | 319 |
| FFS über 1 mval/l in Prozent | 2,2 | 16 | 10 | 27,3 | zu kleine Patientenzahl | | |

Tab. 4 gibt Aufschluss über die Abhängigkeit der Konzentration der FFS von den verschiedenen Therapieformen.

Tabelle 5

| | Diät | Sulf. Harnst. | Biguanide u. Sulf.Harnst. | Insulin | Biguanide u.Insulin | Biguanide | Gesamtz. d.Pat. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ketotisch | 0 | 1 | 0 | 13 | 0 | 0 | 14 |
| gelegentl. ketotisch | 0 | 3 | 2 | 26 | 0 | 0 | 31 |
| nicht ketotisch | 46 | 96 | 39 | 89 | 3 | 1 | 274 |
| insgesamt | 46 | 100 | 41 | 128 | 3 | 1 | 319 |

Aus Tabelle 5 ist ersichtlich, inwieweit die mit den verschiedenen Medikamenten behandelten Diabetiker zumeist oder gelegentlich zur Ketose neigen.

Abb. 5

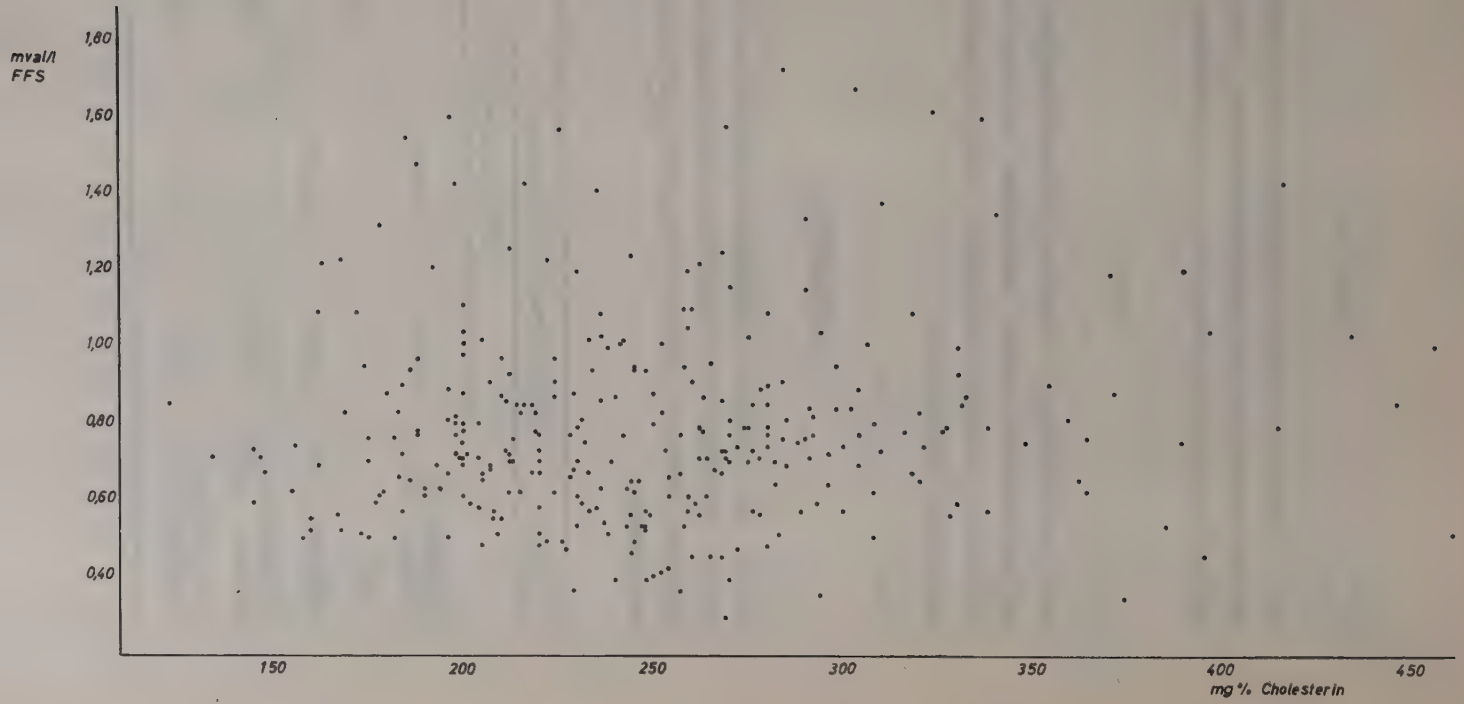

mval/l
FFS
1,80
1,60
1,40
1,20
1,00
0,80
0,60
0,40
150
200
250
300
350
400
450
mg % Cholesterin

Abb. 6

Abb. 6 zeigt die Relation zwischen Körpergewicht und freien Fettsäuren bei Nichtdiabetikern. Die dazugehörige Kurve ist aus Abbildung 4 Nr. 6 zu entnehmen.

Abb. 7

Auch in Abbildung 7 wird bei Nichtdiabetikern die Relation zwischen freien Fettsäuren und dem Grad der Fettsucht, das aus Istgewicht durch Sollgewicht errechnet wurde, aufgestellt.

## Diskussion

Die in der Literatur angegebenen Werte von freien Fettsäuren im Serum bei nüchternen Versuchspersonen mit normalem Gewicht sind aus folgender Aufstellung zu entnehmen:

| Autor | Mittelwert | Streuung | Bereich |
|---|---|---|---|
| | FFS in mval/l | | |
| BIERMAN u. Mitarb. (2) | 0,572 | 0,280 | - |
| DOLE (6) | - | - | 0,315 - 1,210 |
| MUNKNER (12) | 0,571 | 0,122 | - |
| SCHRADE u. Mitarb. (15) | 0,603 | - | 0,500 - 0,696 |
| STUHLFAUTH u. ZÖLLNER (18) | 0,526 | 0,183 | 0,256 - 0,949 |

Abb. 6

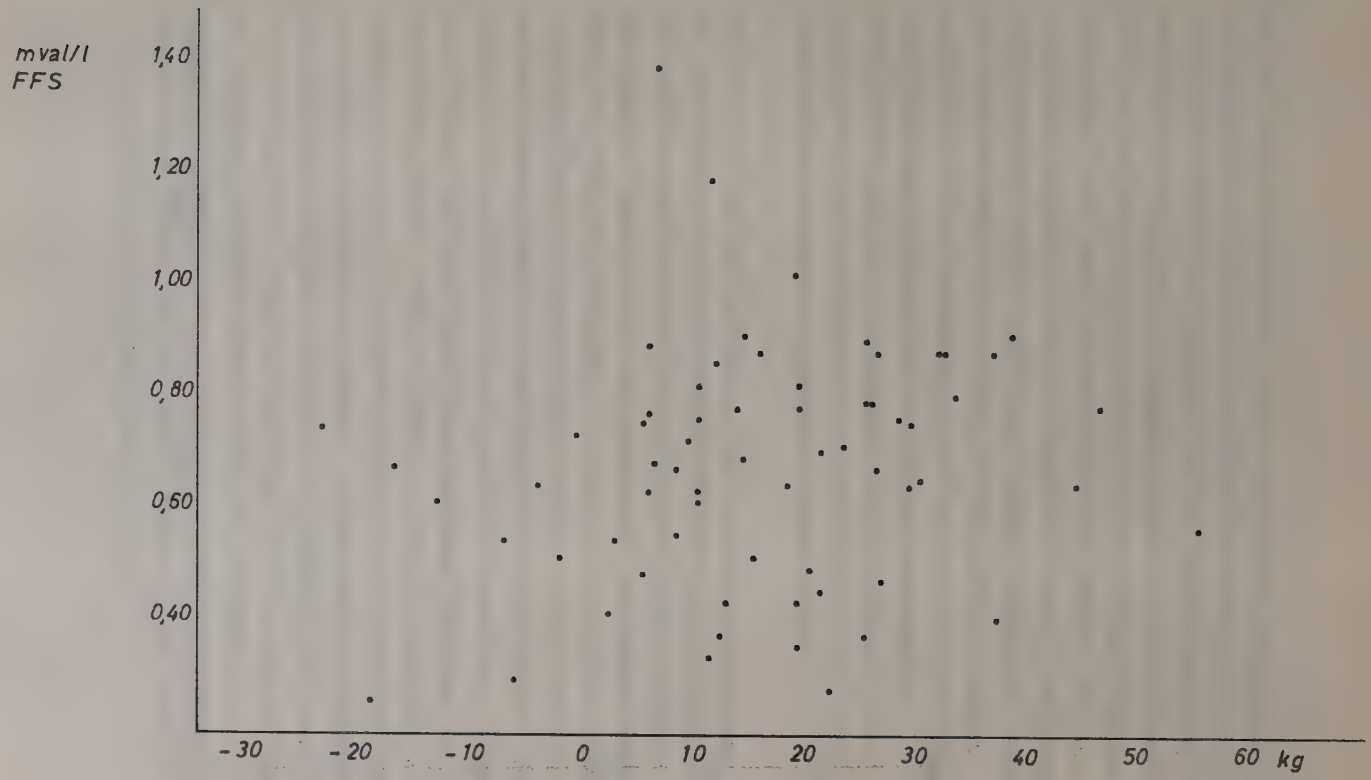
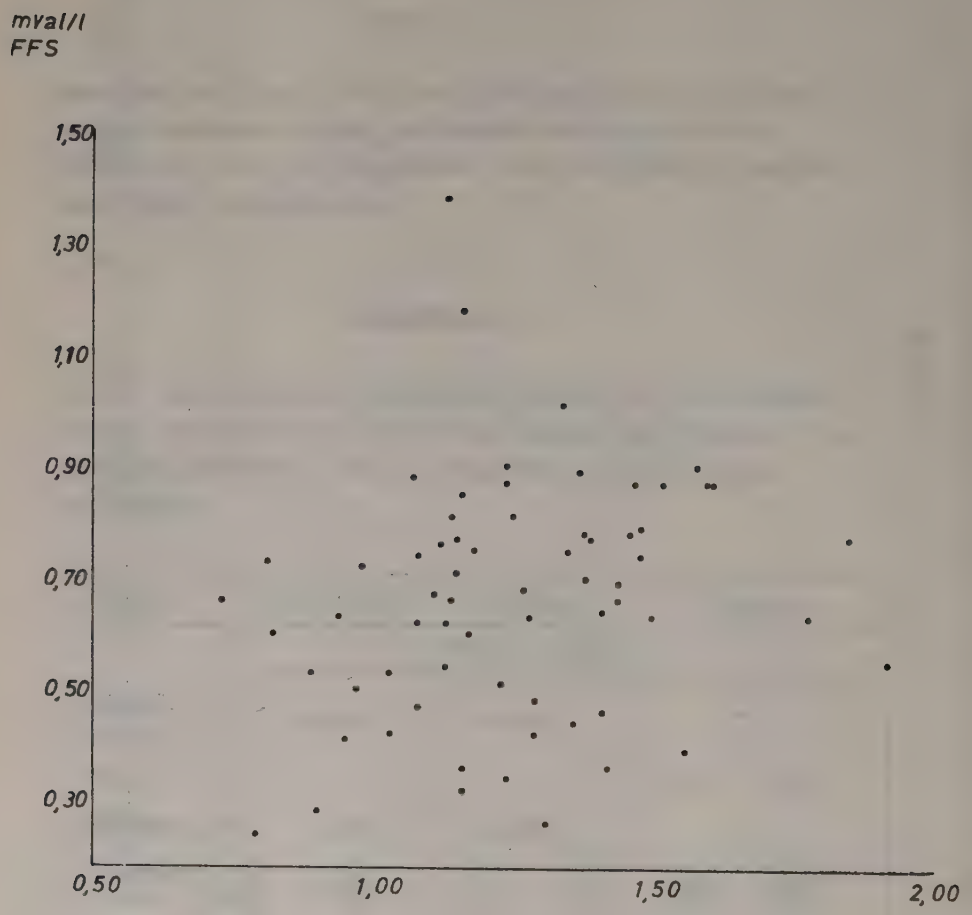


Abb. 7



Die im Serum vorhandenen freien Fettsäuren entstammen dem Fettgewebe. Zu dieser Annahme führt in erster Linie eine Arbeit von GORDON u. CHERKES (9), die die Freisetzung von FFS aus dem Fettgewebe durch Experimente mit Epididymalfett von Ratten in vitro bewiesen. Die Autoren stellten weiterhin fest, dass die Menge der FFS, die in das das Fettgewebe umgebende Medium abgegeben werden, durch verschiedene Substanzen beeinflusst werden konnte. So stieg die Höhe der FFS-Konzentration im Medium durch Zugabe von Adrenalin an, während Glucose wie auch Insulin sogar eine Fettsäureaufnahme aus dem Medium verursachten. Wurde das Fettgewebe hungernden Tieren entnommen, so wurden mehr FFS freigesetzt als bei Tieren, die reichlich mit Kohlenhydraten gefüttert worden waren.

Mit dem Problem der Ernährungs- und der Hormoneinflüsse auf die Höhe der circulierenden FFS im Serum beschäftigten sich auch andere Autoren (2,6,13,18,2o), deren Befunde nahe legten, dass die tierexperimentell gewonnenen Ergebnisse von GORDON u. CHERKES (9) auch auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen werden können. So hat DOLE (4) an Versuchspersonen, die mit gemischter Kost ernährt wurden, einen Abfall der FFS nach der Mahlzeit beobachtet. Hingegen hat eine Fettkost nur einen geringen Einfluss auf die FFS-Werte gezeigt. Auch Verabfolgung von Insulin und Glucose ergaben einen Abfall der FFS-Konzentration, während Adrenalin - oder auch längeres Fasten - einen Anstieg bewirkten. Darüberhinaus zeigten STUHLFAUTH u. ZÖLLNER (18), dass nicht nur nach Glucose - sondern auch nach Fructoseverabreichung ein Absinken der FFS-Konzentration zu beobachten ist. Die Autoren schliessen daraus, dass der Abfall der freien Fettsäuren durch Reaktionen hervorgerufen wird, die dem Fructose- wie dem Glucosestoffwechsel ähnlich sind.

Bei den freien Fettsäuren handelt es sich nach DOLE (8) ganz überwiegend um die gleichen langkettigen Fettsäuren, die - verestert mit Triglyceriden - das im Blut circulierende Neutralfett oder aber, das im Gewebe abgelagerte Depotfett bilden. Man hat sich vorzustellen, dass der wesentliche Teil der freien Fettsäuren durch Spaltung von Neutralfetten gebildet wird, vielleicht aber auch aus jenen Fettsäuren, die bei der Fettsynthese über kleinere Bruchstücke, vor allem aus Kohlenhydratmetaboliten entstanden sind. Wenn es gilt, den Energiebedarf des Organismus durch Fettverbrennung zu decken, werden diese Fettsäuren aus dem Depotfett freigesetzt. Daher ist es verständlich, dass eine Beeinträchtigung des Kohlenhydratstoffwechsels auch die Konzentration der FFS im Serum nicht unbeeinflusst lassen kann. Beim Darniederliegen des Kohlenhydratstoffwechsels, d.h. bei einer Minderverwertung von Glucose - sei es im Hungerzustand, sei es bei Insulinmangel - ist ein Anstieg der FFS im Serum zu erwarten.

Da die aus dem Fettgewebe freigesetzten Fettsäuren bei einer Beeinträchtigung des Kohlenhydratstoffwechsel bei Diabetes oder im Hungerzustand weitgehend zu Ketonkörpern verarbeitet werden, ist ferner verständlich, dass ein mit einem FFS-Anstieg einhergehender Zustand oft gekoppelt ist mit der Anhäufung von Ketonkörpern im Organismus. Es sei ausserdem darauf hingewiesen, dass nach DOLE (7) ein Block zwischen dem Crotonyl Co A und dem Butyryl Co A den Aufbau von Fettsäuren unmöglich machen soll; damit würde auch aus anderen Metaboliten, die sonst der Fettsynthese zugeführt werden, wiederum überwiegend Ketonkörper entstehen. Der Block zwischen den beiden genannten Coenzym-A-Verbindungen wäre ebenfalls durch die gestörte Glucoseverwertung zu erklären, denn diese verursacht ihrerseit eine Verminderung der für die Fettsäuresynthese notwendigen Triphosphorpyridinnucleotide (DOLE 7).

In Übereinstimmung mit diesen experimentellen Ergebnissen wurde von verschiedenen Autoren (2,4,18) gezeigt, dass in der Klinik die Minderverwertung von Glucose, besonders also beim schweren Diabetes mellitus der jugendlichen Form, einen FFS-Anstieg bedingt.
Diese FFS-Erhöhung, die neben der vermehrten FFS-Freisetzung aus den Fettdepots auch auf einer verringerten Aufnahme von FFS im peripheren Gewebe beruhen soll, lässt sich, wie besonders die Untersuchungen von BUTTERFIELD u. SCHLESS (2) zeigten, durch Insulingaben korrigieren. Diese Beobachtung wurde auch von anderen Autoren gemacht (2,6,8,9,18).

Die Besprechung der eigenen Ergebnisse soll an Hand der in der Einleitung aufgeworfenen Fragestellungen vorgenommen werden.

1.) Da von einigen Autoren (2,4,7) den FFS-Bestimmungen bei Diabetikern eine gewisse Bedeutung zur Beurteilung der jeweiligen Stoffwechsellage zugebilligt worden war, schien es uns wichtig zu sein, die FFS-Konzentrationen mit dem Blutzuckerwert zu vergleichen, also mit jenem Untersuchungsbefund, der allgemein als das wichtigste Kriterium für die Beurteilung der diabetischen Stoffwechsellage anerkannt ist. Da die Bestimmung der freien Fettsäuren am nüchternen Patienten vorgenommen werden sollte, um störende Einflüsse durch die Nahrungszufuhr zu vermeiden, wurden parallel hierzu auch Nüchternblutzuckerbestimmungen vorgenommen. Es sollte festgestellt werden, ob eine bestimmte Relation zwischen FFS und Nüchternblutzucker zu erkennen ist und wie stark eine vorhandene Ketose dieses Verhalten beeinflusst.

Wie aus Tabelle 1 und 2 ersichtlich ist, besteht eine deutliche Abhängigkeit zwischen Nüchternblutzucker und freien Fettsäuren. Wir haben eindeutig zeigen können, dass sehr hohe, über 250 mg% liegende Nüchternblutzuckerwerte häufig mit einer FFS-Erhöhung über 1 mval/l einhergehen. Es zeigte

sich, dass das Verhältnis von Patienten mit FFS über 1 mval/l zu solchen mit FFS unter 1 mval/l bei steigendem Blutzuckerwert ständig zunimmt. So war der Prozentsatz der Patienten mit FFS über 1,00 mval/l 3,6 bei Nüchternblutzuckerwerten zwischen 121 und 150 mg%, bei Blutzuckerwerten zwischen 151 und 200 mg% 15,9, bei Blutzuckerwerten zwischen 201 und 250 mg% 23,3, während bei Blutzuckerwerten über 250 mg% der Prozentsatz 62,2 war. Dieser eindeutige Trend, d.h. die kontinuierliche Zunahme des Verhältnisses von Patienten mit hohen FFS zu solchen mit niedrigen FFS, ist lediglich in der ersten Gruppe, bei den Patienten mit Nüchternblutzuckerwerten zwischen 60 und 120 mg%, nicht so ausgeprägt zu beobachten (10%).

Obwohl dieser Prozentsatz keineswegs aus dem Rahmen fällt, ist es doch ein grösserer als der der nächsten Gruppe (5,6%). Vielleicht lässt sich diese Erscheinung damit deuten, dass diese einen Hinweis auf eine in Einzelfällen mögliche leichte Hungerketosis geben. Hierdurch hätte es aber bekanntlich auch zu einer Erhöhung der FFS kommen können. Im übrigen muss aber betont werden, dass das nur gering von dem allgemeinen Trend abweichende Verhalten der ersten Gruppe an sich keiner besonderen Erklärung bedarf, da es sich statistisch nicht sichern lässt.

Die Tabelle 2 legt nahe, dass das Verhalten zwischen Nüchternblutzucker und FFS entscheidend beeinflusst wird durch das Vorhandensein einer diabetischen Ketose bei den Patienten mit hohen Nüchternblutzuckerwerten. Wir haben aufgrund von mehr oder weniger häufig auftretenden Acetonurien bei verschiedenen Patienten unterschieden zwischen solchen, die zumeist, und solchen, die gelegentlich ketotisch waren. All diese Ketotiker zusammengenommen zeigten, wie aus Tabelle 2 hervorgeht, etwa 23 mal häufiger (!) Nüchternblutzuckerwerte über 250 mg% als solche Diabetiker, in deren

Krankheitsverlauf wir keine Hinweise für eine Acidoseneigung finden konnten; denn auf 100 Ketotiker mit Nüchternblutzucker unter 250 mg% würden nach unseren Untersuchungen 114 Ketotiker mit Blutzuckerwerten über 250 mg% kommen, während bei den nichtketotischen Patienten auf 100 mit Blutzuckerwerten unter 250 mg% nur 5 Diabetiker mit Blutzuckerwerten über 250 mg% kommen. Diese Einteilung in ketotische und nichtketotische Patienten wurde vorgenommen, bevor uns die Ergebnisse der FFS-Bestimmungen bekannt waren.

Von den 57 Patienten mit einem Nüchternblutzucker über 250 mg% waren, wie bei einem Vergleich von Tabelle 1 und 2 erkennbar ist, nicht weniger als 24 zumeist oder gelegentlich ketotisch. Wir gehen sicherlich nicht fehl in der Annahme, dass auch noch ein Teil der übrigen Patienten mit hohen Nüchternblutzuckerwerten zum Zeitpunkt der Untersuchung leicht ketotisch gewesen sein mag, was sich jedoch dem relativ groben Acetonnachweis im Harn entzogen haben könnte. Ausserdem muss bedacht werden, dass die Beurteilung, ob die Patienten zur Ketose neigen oder nicht, aufgrund von über Jahre ausgedehnten Harnkontrollen auf Aceton erfolgten. Das schliesst jedoch nicht aus, dass ein als "nichtketotisch" beurteilter Patient am Morgen der Untersuchung neben hohen Nüchternblutzuckerwerten eine leichte Ketose gehabt haben mag; denn es ist zu bedenken, dass die sonst Insulin spritzenden Patienten ja lediglich an diesem Tag ohne vorangegangene Insulininjektion untersucht wurden.

Entsprechend den Beobachtungen von DOLE; BIERLAN u. Mitarb. (2,8) ist also auch nach unseren Ergebnissen das Vorhandensein einer Ketose entscheidend wichtig für die erhöhte FFS-Konzentration. Die Höhe des Nüchternblutzuckerwertes stellt aber zweifellos bei der vorliegenden Versuchsanordnung einen gewissen Hinweis auf eine mögliche Ketose dar.

Da keiner unserer Diabetiker am Morgen des Versuchstages Medikamente, also auch kein Insulin erhielt, war verständlich, dass die sogenannten Insulinmangeldiabetiker, die ihrerseits bekanntlich zur Ketose neigen, auch im allgemeinen die höchsten Nüchternblutzuckerwerte aufweisen mussten. Damit schliesst sich der Ring und es wird deutlich, dass die Wahrscheinlichkeit, bei hohen Nüchternblutzuckerwerten hohe FFS-Werte anzutreffen, gross ist.

Unsere Befunde stehen im Gegensatz zu den Ergebnisse von MUNKNER (12), die allerdings an einer wesentlich kleineren Zahl von Diabetikern und offensichtlich an einem anderen Patientengut erhoben wurden. Es muss sich bei MUNKNER (12) fast durchwegs um nichtketotische Patienten gehandelt haben, wenn auch genauere Angaben in jener Arbeit darüber fehlen. Man kann aber indirekt darauf schliessen, dass MUNKNER (12) kaum ketotische Patienten in seiner Serie gehabt hat, da er nur einzelne Patienten mit sehr hohen Nüchternblutzuckerwerten untersuchte und diese niemals überhöhte FFS-Werte aufwiesen.

2.) Die verschiedenen Arbeiten (2,6,12,15), die sich einerseits mit der Beeinflussung der FFS durch das Übergewicht und andererseits durch einen Diabetes mellitus der untersuchten Patienten beschäftigten, gaben Veranlassung, festzustellen, ob ein Übergewicht die bei Diabetikern häufige FFS-Erhöhung noch zu verstärken vermag und ob dieser Faktor eine ähnliche Bedeutung für den FFS-Anstieg besitzen kann wie die Ketose.

Wie aus den Abbildungen 3 und 4 ersichtlich ist, besteht praktisch keine Relation zwischen Körpergewicht und FFS bei Zuckerkranken. Am ehesten scheint ein Zusammenhang möglich zu sein bei Patienten mit besonders niedrigen Nüchternblutzuckerwerten (s.Abb.5), also solchen, die offensichtlich noch eine beträchtliche Eigeninsulinproduktion

haben und damit am wenigsten zu Ketose neigen. Aber selbst bei dieser, den Nichtdiabetikern am nächsten stehenden Gruppe, war dieses Verhalten statistisch nur schwach zu sichern (s.Seite 9, Nr. I u. II). Auch MUNKNER (12) stellte keine wesentlichen Erhöhungen der FFS von adipösen Diabetikern gegenüber denen von nichtadipösen, offensichtlich nichtketotischen Patienten fest. Aus unseren Untersuchungen ist aber ersichtlich, dass ein gewisser Trend besteht, wonach das Übergewicht einen um so grösseren Einfluss auf die FFS-Konzentration hat, je leichter der Diabetes des Patienten ist.

Man darf also sagen, dass das Verhalten der FFS bei Diabetikern praktisch ausschliesslich von der Fähigkeit mit körpereigenen Insulinreserven noch Glucose zu verwerten, abhängt, eine Fähigkeit, die bei ketotischen Insulinmangeldiabetikern erfahrungsgemäss am geringsten ist. In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, dass wir an Einzelfällen, die hier nicht aufgeführt wurden, die Beobachtung von DOLE (7,8), BIERMAN u. Mitarb. (2) bestätigt finden konnten, wonach die Normalisierung der FFS rascher erfolgt, als das Verschwinden der Ketonkörper im Blut und Harn. Insofern kann man BIERMAN u. Mitarb. (2) recht geben, dass FFS-Bestimmungen interessante zusätzliche Aspekte bei Diabetikern zu geben vermögen. Als klinische Routinemethode halten wir die FFS-Bestimmung für ungeeignet, da sie gegenüber den Werten der Blutzuckerbestimmung keine entscheidend neuen Gesichtspunkte bringen kann.

3.) Es ist bekannt (JOSLIN, 11, STEIGERWALDT, 17), dass sich bei schlecht eingestellten Diabetikern häufig erhöhte Cholesterinwerte im Serum finden. Allerdings ist diese Aussage nicht für jeden Einzelfall gültig, d.h. es gibt genug gut eingestellte Diabetiker mit hohen Cholesterinwerten, wie auch gelegentlich Diabetiker, die bei schlechter

Stoffwechsellage ein niedriges Cholesterin aufweisen. Andere Autoren hingegen konnten überhaupt keinen Zusammenhang zwischen Serumcholesterin und Diabeteseinstellung feststellen (ADLERSBERG u. EISLER, 1). Deswegen war die Frage von Interesse, ob ein Anstieg der FFS - als ein Kriterium für eine ungünstige diabetische Stoffwechsellage-von gleichzeitig hohen Serumcholesterinwerten begleitet ist.

Aus Abbildung 5 ist ersichtlich, dass zwischen der Höhe der FFS und dem Serumcholesterin kein Zusammenhang besteht. Ganz allgemein ist festzustellen, dass bei den untersuchten Diabetikern sowohl die durchschnittlichen Cholesterinwerte als auch die Resultate der FFS erhöht sind. Ein beträchtlicher Anteil liegt über 280 mg% Cholesterin und 1,00 mval/l FFS im Serum; nicht wenige Werte finden sich auch noch ausserhalb des mit Sicherheit über der Norm liegenden Bereichs von 330 mg% Cholesterin und 1,20 mval/l FFS.

Die Tatsache, dass hohe FFS-Werte nicht gesetzmässig einhergehen mit einem extremen Anstieg des Serumcholesterins überrascht nicht, wenn man bedenkt, dass die FFS-Konzentration weitaus stärker der augenblicklichen Situation des Kohlenhydratstoffwechsels angepasst ist als die Höhe des Cholesterins. Wie bereits ausgeführt, können die FFS durch rasche Verbesserung der Glucoseverwertung, also zum Beispiel unter Insulinanwendung, sich ebenso wie der Blutzucker in gleicher Weise verhältnismässig schnell normalisieren. Eine Erhöhung der Cholesterinwerte hingegen wird unter anderem vorwiegend angetroffen bei Patienten, die sich über lange Zeit in einer Stoffwechseldekompensation befunden haben und ist durch kurzfristige Insulingaben auch so gut wie nicht zu beeinflussen (STEIGERWALDT, 17).

4.) Das Verhalten der freien Fettsäuren im Hinblick auf die jeweilige Therapieform war besonders deswegen von Interesse, weil neuere orale Antidiabetica vom Typ der Biguanide nach Berichten verschiedener Autoren (5,14, 16,19) eine Ketoseneigung und damit möglicherweise einen FFS-Anstieg hervorrufen können.

Tabelle 4 und 5 geben Auskunft über das Verhalten der Patienten im Hinblick auf die ihnen zuteil gewordene Behandlungsart und das Verhalten der FFS und Ketonkörper. Dabei zeigt sich in voller Übereinstimmung mit unseren vorher gemachten Ausführungen, dass wieder die leichtesten Diabetesfälle, also die mit Diät allein behandelten Zuckerkranken, die niedrigsten FFS-Konzentrationen aufweisen. Hier kommt auf 45 Diabetiker mit FFS unter 1 mval/l nur 1 Patient über 1 mval/l.
Patienten, die mit oralen Antidiabetica behandelt werden und deshalb ebenfalls noch über eine nicht unerhebliche körpereigene Insulinproduktion verfügen müssen, zeigen bei Behandlung mit Sulfonyl-Harnstoffen in 16% bei kombinierter Behandlung mit Biguaniden in 10% FFS-Werte von mehr als 1 mval/l. Die höchsten FFS-Konzentrationen im Serum finden sich bei mit Insulin behandelten Patienten. Diesen Diabetikern wurde am gleichen Morgen kein Insulin verabreicht, so dass sie infolge der nun einsetzenden Glucoseverwertungsstörung zum Teil mit hohen FFS-Werten reagierten und mit 27,3% den höchsten Anteil an Patienten mit FFS über 1 mval/l aufwiesen.

Man könnte einwenden, dass ja auch die oral behandelten Diabetiker am Morgen der Untersuchung keine Medikamente erhalten haben. Dazu ist jedoch zweierlei zu bemerken: einerseits lässt sich nach Abbruch der Therapie mit Sulfonylharnstoffen noch über mehrere Tage hinweg die Substanz im Blut nachweisen; die Sulfonylharnstoffe sind also im Gegensatz zum in seiner Wirkung rasch abklingenden Fremdinsulin noch längere Zeit antidiabetisch

wirksam. Andererseits ist zu sagen, dass wie oben erwähnt, oral behandelte Diabetiker stets über endogene Insulinreserven verfügen müssen, dass also solche Zuckerkranke - im Gegensatz zu reinen Insulinmangeldiabetikern - praktisch nie ohne Insulin sind. Dementsprechend fanden sich (s.Tabelle 5) bei den Diätpatienten keine, bei den oral behandelten Diabetikern wenige und bei den insulinbehandelten Zuckerkranken relativ viele Ketotiker. Bemerkenswert scheint uns zu sein, dass die zusätzlich mit Biguaniden behandelten Patienten keineswegs in einer Weise reagierten, die eine Stoffwechselverschiebung im Sinne einer durch Anhäufung von Ketonkörpern bedingten Acidose nahe gelegt hätte. Dies dürfte ein weiteres wichtiges Argument gegen die Anschauung sein, dass die biguanid-induzierte Blutzuckersenkung häufig mit einer acidotischen Stoffwechsellage erkauft werden muss (5,19).

5.) Wie in der Einleitung (s.Seite 1) erwähnt, bestehen hinsichtlich des Verhaltens der freien Fettsäuren in Abhängigkeit vom Körpergewicht bei Nichtdiabetikern unterschiedliche Anschauungen. Nach Untersuchungen von DOLE (6) zeigen übergewichtige Patienten einen deutlich erhöhten FFS-Nüchternwert gegenüber normalgewichtigen Personen. SCHRADE u. Mitarb. (15) haben hingegen festgestellt, dass bei nichtdiabetischen Fettsüchtigen ein solches Verhalten nicht zu ermitteln war. Letztere Autoren betonen, dass bei dem grossen Umfang des Fettgewebes übergewichtiger Personen an sich eine erhebliche FFS-Erhöhung zu erwarten wäre, da aus grösseren Fettdepots auch mehr Fettsäuren freigesetzt werden könnten. Das Fehlen einer FFS-Erhöhung bei Fettsüchtigen wäre also bei Berücksichtigung dieser Tatsache besonders bemerkenswert. Wegen dieser Diskrepanzen in den Befunden verschiedener Autoren (6,12,15) entschlossen wir uns, nicht nur bei Diabetikern die FFS-Konzentration in Rela-

tion zum Körpergewicht zu setzen, sondern auch bei stoffwechselgesunden Versuchspersonen den Einfluss des Übergewichts auf die FFS im Serum zu untersuchen.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei übergewichtigen Nichtdiabetikern höhere FFS-Nüchternwerte festzustellen waren als bei nichtdiabetischen Versuchspersonen mit Normalgewicht.

Wie aus den Abbildungen 4, (Kurve 6 und der dazugehörigen Berechnung s.Seite 9), 6 und 7 zu erkennen ist, ist dieser Unterschied als significant anzusehen. Diese Beobachtung scheint uns besonders interessant zu sein im Zusammenhang mit unseren unter 2.) mitgeteilten Untersuchungsbefunden. Dabei haben wir daraufhingewiesen, dass eine um so engere Beziehung zwischen FFS-Erhöhung und Übergewicht bestand, je leichter der Diabetes der untersuchten Personen ist. Wir fanden also, dass Fettsucht bei leichten Diabetesfällen eher zu einer Erhöhung der FFS führt als bei schweren Fällen von Zuckerkrankheit. Wenn auch dieser Trend eindeutig zu erkennen war, so liess sich das Verhalten nur in der dem Nichtdiabetiker am nächsten stehenden Gruppe mit schwacher Signifikanz sichern. Wir erklärten diesen Trend mit dem überragenden Einfluss der Ketose, dessen Bedeutung für die FFS-Erhöhung ungleich grösser ist, als die der Fettsucht. Dementsprechend musste sich auch bei schweren, ketotischen Insulinmangeldiabetikern der Einfluss des Übergewichtes weniger bemerkbar machen, als bei den leichten übergewichtigen Diabetesfällen, zumal die Ketoseneigung sowieso zumeist an einen mehr asthenischen jugendlichen Diabetestyp gebunden ist. Es scheint uns in Anbetracht dieser Verhaltensweise verständlich zu sein, dass bei Personen ohne jeden Insulinmangel und damit ohne Ketoseneigung, also bei unserer nichtdiabetischen Personengruppe, der schon bei leichten Diabetesfällen erkennbare Einfluss des Übergewichtes auf die FFS-Konzentration nunmehr deutlich erkennbar wird.

## Zusammenfassung

An 319 Diabetikern wurde der Spiegel der freien Fettsäuren (=FFS) im Serum und der von DOLE (6) angegebenen Methode untersucht. Die Ergebnisse wurden in Relation mit den Nüchternblutzucker-, den Cholesterinwerten und dem Körpergewicht sowie mit der jeweiligen Therapieform gesetzt. Ausserdem wurde der Einfluss des Körpergewichts auf die Höhe der FFS bei 66 Nichtdiabetikern geprüft.

Es konnte bei Diabetikern eine deutliche Abhängigkeit zwischen Nüchternblutzucker und FFS gezeigt werden. Bei Patienten mit hohen Blutzuckerwerten wurden erhöhte FFS-Werte - meist mit einer Ketose einhergehend - gefunden. Bei diesen Ketotikern mit hohen FFS-Werten kamen 23 mal häufiger Nüchternblutzuckerwerte über 250 mg% vor als bei jenen Diabetikern, die keine Acidoseneigung erkennen liessen. Dies zeigt, dass das Vorhandensein einer Ketose, bzw. hoher Nüchternblutzuckerwerte mit einem FFS-Anstieg einhergeht.

Die Frage, ob das Übergewicht bei Diabetikern eine FFS-Erhöhung verstärken kann, muss praktisch verneint werden. Wir konnten keine Abhängigkeit zwischen Körpergewicht und FFS-Höhe bei Zuckerkranken feststellen. Jedoch besteht insofern ein gewisser Trend, als ein geringer Einfluss des Übergewichts auf die FFS-Konzentration bei den leichteren Diabetesfällen erkennbar wird.

Die von BIERMAN u. Mitarb. (2) vorgeschlagene zusätzliche FFS-Bestimmung bei Zuckerkranken zur Erkennung der Stoffwechsellage ist klinisch von geringerem Interesse, da sie gegenüber den Blutzuckerbestimmungen keine neuen Aspekte ergibt.

Eine Relation zwischen Nüchternblutzucker- und Cholesterinwerten bei Diabetikern liess sich nicht erkennen.

Bei Betrachtung des Einflusses der Therapie auf die FFS ergab sich, dass bei den leichteren Diabetesfällen, die mit Diät und oralen Antidiabetica behandelt wurden, auch die niedrigsten FFS-Konzentrationen nachweisbar waren. Es fanden sich in dieser Gruppe keine Ketotiker, was beweisen dürfte, dass auch bei den Biguaniden eine Senkung des Blutzuckers nicht mit einer ketotischen Stoffwechsellage einhergeht. Die höchsten FFS-Werte und Neigung zur Ketose zeigen, wie zu erwarten, die sonst mit Insulin behandelten Zuckerkranken, sofern sie als Insulinmangeldiabetiker am Morgen des Versuchstages kein Insulin erhielten.

Weiterhin zeigen unsere Ergebnisse, dass bei Nichtdiabetikern eine Relation zwischen Körpergewicht und Höhe der FFS-Konzentration im Sinne einer Erhöhung der FFS bei Übergewicht gegeben ist.

Es kann somit gesagt werden, dass der Einfluss des Übergewichts auf den FFS-Spiegel bei Stoffwechselgesunden am stärksten ausgeprägt ist, weniger bei leichten Fällen von Zuckerkrankheit und gar nicht mehr bei schweren Diabetesfällen, wo dieser Einfluss durch die wesentlich stärkere Wirkung der Ketose nicht mehr zum Ausdruck kommt.

Herrn Professor Dr. N. ZÖLLNER danke ich für die Überlassung des Themas. Ich bin ihm sowie Herrn Dr. H. MEHNERT für die stets gewährte Unterstützung bei meiner Arbeit zu grossem Dank verpflichtet.

## Literaturverzeichnis


| | | |
|---|---|---|
| 1 | ADLERSBERG,D., EISLER,L.: | J.Amer.Med.Assoc. 170 (1959), S.1261 |
| 2 | BIERMAN,E.L., DOLE,V.P., ROBERTS,T.N.: | Diabetes, 6 (1957), S.475 |
| 3 | BRADFORD HILL,A.: | Principles of Medical Statistics, Lancet Limited, London, (1952) S.73,S.114 |
| 4 | BUTTERFIELD,W.J.H., SCHLESS,G.: | Diabetes, 8 (1959), S.450 |
| 5 | CREUTZFELD,W., SÖLING,H.D.: | Internationales Biguanid - Symposium am 12. und 13. Mai 1960 in Aachen Georg Thieme Verlag - Stuttgart (1960), S.37 |
| 6 | DOLE,V.P.: | J.Clin.Invest. 35 (1956), S.150 |
| 7 | DOLE,V.P.: | Bull.New York, Acad.Med. 34 (1958), S.21 |
| 8 | DOLE,V.P.: | A.M.A. Arch.Int.Med. 101 (1958), S.1005 |
| 9 | GORDON,R.S., CHERKES,A.: | Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 97 (1958), S.150 |
| 10 | HAGEDORN,C.H., JENSEN,B.N.: | Biochem.Z. 135 (1923), S.46 u.137, (1923), S.92 |
| 11 | JOSLIN,E.P., ROOT,H.F., MARBLE,A., WHITE,P.: | The Treatment of Diabetes Mellitus, Lea and Febiger, Philadelphia, (1958), 10.Aufl. |
| 12 | LUNANER,C.: | Scand.J.Clin.Lab.Invest. 11 (1959), S.388 |

13 MÜNKNER,C.: Scand.J.Clin.Lab.Invest.11 (1959),S.394

14 POMERANZE,J., G.T. MOURATOFF,R.J.GADEK, E.J.KING: J.Amer.Med.Ass. 171 (1959) S.

15 SCHRADE,W., BÖHLE,E., BIEGLER,R. KIRST,H.: Münchn.Med.Wschr. 101 (1959) S.2062

16 SUGAR,S.J.N., THOMAS,L.J. EUGENIO,T.M., TATLIER,S.: Med.Ann.D.C. 28 (1959),S.426

17 STEIGERWALDT,F., KINK,R.: Med.Monatsschr. 13 (1959), S.

18 STUHLFAUTH,K., ZÖLLNER,N.: Klin.Wschr. 37 (1959), S.1162

19 WALKER,R.S.; LINTON,A.L.: Brit.Med.J. 5158 (1959), S. 1

20 WENKEOVA,J., PAV,J.: Nature, 4693 (1959), S.1147

21 ZAK,B., DICKENHAM, R.C., WHITE,E.G., BURNETT,H., CHERNEY,P.J.: Amer.J.Clin.Pathol.24 (1954) S.1307

## Lebenslauf

Als erste Tochter des Kaufmanns Walter Pelikan und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Michaelis wurde ich, Leonore, Sophie Maria Pelikan am 17.1.1929 in Leipzig geboren.
Ich besuchte dort die Grund- und Oberschule und legte 1948 das Abitur ab. Da ich in Leipzig nicht zum Medizinstudium immatrikuliert wurde, war ich als Sprechstundenhilfe, später als Arztsekretärin in verschiedenen Krankenhäusern tätig.
Seit 1956 studierte ich an der Universität München Medizin und legte im Sommer 1962 das medizinische Staatsexamen ab.